

Zmiany patologiczne na skórze i błonie śluzowej jamy ustnej w okresie ciąży – część II

Pathological changes of the skin and the oral mucosa during pregnancy – part II

ALEKSANDRA SZLACHCIC¹, JOLANTA PYTKO-POŁOŃCZYK²

¹Ośrodek Medyczny OSTEOMED, Poradnia Dermatologiczna, kierownik Ośrodka dr med. Aleksandra Szlachcic;

²Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej IS CM UJ w Krakowie, kierownik Katedry dr hab. med. Maria Chomyszyn-Gajewska

Abstract

The specific physiological or pathological changes of the skin and mucous membranes can occur during pregnancy. Also the effect of pregnancy on some skin disorders is highly variable and are not predictable, some of the skin conditions may improve while others are aggravated. The changes in the course of the skin and mucous membranes disorders during pregnancy were presented, based on data from literature.

The choice of the therapy during pregnancy is an important management option.

Key words: pregnancy, sclerosis, pemphigus, erythema multiforme, pharmacotherapy.

Streszczenie

W trakcie ciąży na błonach śluzowych i skórze mogą pojawić się zmiany fizjologiczne lub patologiczne, specyficzne dla tego okresu. Ponadto przebieg niektórych chorób dermatologicznych może ulec u kobiet ciężarnych znacznym modyfikacjom, pogorszeniu lub poprawie. Celem artykułu jest przedstawienie zmian zachodzących w obrazie klinicznym wybranych chorób dermatologicznych w trakcie ciąży. Przy czym przedstawiono, opierając się na piśmiennictwie, tylko te jednostki kliniczne, w których procesy patologiczne dotyczą równocześnie skóry i błon śluzowych. Poza tym przedstawiono zasady leczenia dermatologicznego u kobiet ciężarnych.

Słowa kluczowe: ciąża, SLE, twardzina, pęcherzyca, rumień wielopostaciowy, leczenie farmakologiczne.

(PDiA 2003; XX, 3: 144–147)

W trakcie ciąży dochodzi do znaczących zmian adaptacyjnych w zakresie procesów immunologicznych, metabolicznych, hormonalnych i naczyniowych. Konsekwencją tych zjawisk są m.in. zmiany zachodzące w obrazie klinicznym niektórych jednostek dermatologicznych. Ponadto ciąża może być czynnikiem wyzwalającym pojawienie się po raz pierwszy pewnych zmian patologicznych w obrębie skóry i błon śluzowych.

W niniejszym artykule przedstawiono przebieg niektórych chorób dermatologicznych u kobiet ciężarnych, przy czym wybrano jednostki kliniczne, w których zmiany patologiczne lokalizują się na skórze i błonach śluzowych.

Wpływ ciąży na przebieg wybranych chorób skóry i błon śluzowych

Lupus erythematosus systemicus – SLE (układowy toczень rumieniowaty) – należy do grupy chorób autoimmunologicznych o znacznej częstotliwości występowania, 1:2 tys. osób [1, 2]. U kobiet między 15. a 65. rokiem życia pojawia się znacznie częściej niż u mężczyzn (1:700 kobiet) [1, 3].

Przebieg kliniczny SLE jest różnorodny, w zależności od stopnia zaawansowania zmian patologicznych w narządach wewnętrznych i na skórze. Zmiany skórne mają zazwyczaj charakter rumieniowy, rumieniowo-krwotoczny lub rumieniowo-błyszczący. W obrębie błony śluzowej jamy ust-

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Szlachcic, Ośrodek Medyczny OSTEOMED, Poradnia Dermatologiczna, ul. Kazimierza Wielkiego 57, 30-074 Kraków

nej mogą pojawiać się nadżerki i powierzchowne owrzodzenia [1, 4].

Wpływ ciąży na występowanie oraz przebieg SLE nie jest w pełni oczywisty. Wcześniejsze doniesienia sugerują, że ciąża i okres okołoporodowy mogą powodować pogorszenie stanu klinicznego u ok. 1/3 kobiet ciężarnych. Jeżeli przed ciążą nie stwierdzano zmian narządowych oraz okresów gwałtownego zaostrzenia choroby, to ciąża przebiega prawidłowo, a ewentualne nasilenie objawów występuje w niewielkim stopniu [5–7]. Aktualnie uważa się, że możliwość nasilenia dolegliwości jest taka sama u kobiet ciężarnych, jak i nieciężarnych [8, 9]. Natomiast, gdy zapłodnienie nastąpi w aktywnej fazie SLE lub w przebiegu *lupus nephritis*, pogorszenie obrazu klinicznego występuje u ponad 50% kobiet [5, 6]. Jeśli zaś objawy SLE pojawiły się po raz pierwszy w trakcie ciąży, to charakteryzują się one zazwyczaj ostrym przebiegiem. Ponadto stwierdzono, że ciąża nie ma wpływu na późniejszy wieloletni przebieg SLE [5–7].

Lupus erythematosus systemicus zwiększa prawdopodobieństwo częstszych niż normalnie poronień, martwych porodów, porodów przedwczesnych oraz niskiej wagi urodzeniowej noworodków [10]. W wyniku przejścia przez łożysko przeciwciał matki Ro/La u noworodka mogą pojawić się przejściowe zmiany skórne z towarzyszącymi im, różnie nasilonymi objawami hematologicznymi i kardiologicznymi [11, 12].

Scleroderma systemica (twardzina układowa) – jest rzadziej występującą chorobą tkanki łącznej, najczęściej dotyczy kobiet [3:1–5:1] w wieku średnim [4]. Dlatego w piśmiennictwie można znaleźć małą liczbę opisanych przypadków twardziny u kobiet ciężarnych. Ponadto stwierdzono, że kobiety z twardziną układową mają obniżoną płodność [5, 13].

Zmiany patologiczne pojawiają się w zakresie skóry, układu naczyniowego, układu kostnego i mięśniowego oraz narządów wewnętrznych z towarzyszącymi, charakterystycznymi zaburzeniami immunologicznymi. W przebiegu twardziny mogą pojawić się także zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w postaci atrofii oraz większych lub mniejszych ognisk stwardnienia. Powierzchnia języka ulega wygładzeniu, pojawiają się ogniska zanikowe, dochodzi do ograniczenia ruchomości [1, 4].

Większość autorów stwierdza znaczne zaostrzenie twardziny u 30–50% kobiet ciężarnych. Prognozy są niepomyślne, zwłaszcza dla przypadków ze zmianami nerkowymi i kardiopulmonologicznymi [5, 14]. Szczególnie charakterystyczne jest nasilenie dolegliwości nerkowych, niewystępujących w tak znacznym stopniu u kobiet nieciężarnych [13, 15]. Twardzina zwiększa ryzyko rozwoju rozmaitych zmian patologicznych (np. gestozy) oraz zwiększa śmiertelność [5, 13, 15].

Pemphigus vulgaris – PV (pęcherzyca zwykła) – najczęściej pojawia się u osób powyżej 50. roku życia, dlatego opisano bardzo małą liczbę przypadków towarzyszących ciąży (ok. 20 przypadków potwierdzonych badaniami immunologicznymi) [4, 16].

Charakterystyczne dla PV są pęcherze występujące na podłożu rumieniowym lub na skórze pozornie niezmienionej oraz

wielopostaciowe wykwyty na błonach śluzowych, głównie jamy ustnej, które zwykle poprzedzają zmiany skórne [1].

Ciąża może wyzwoić lub nasilić już istniejące objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu PV [17]. Do rozwoju lub zaostrzenia zmian dochodzi przeważnie w 1. lub 2. trymestrze ciąży oraz tuż po porodzie [18]. Trzeci trymestr ciąży charakteryzuje się znaczną poprawą stanu klinicznego, co wynika z dużej produkcji steroidów przez łożysko i ich immunosupresyjnych efektów [19]. Obraz kliniczny *Pemphigus vulgaris* niejednokrotnie wykazuje duże podobieństwo do *Herpes gestationis*, dlatego też prawidłowa diagnoza powinna opierać się na badaniach immunofluorescencyjnych [15].

PV może być przyczyną porodów przedwczesnych oraz porodów martwych [20–22]. Ponadto u noworodków stwierdza się przejściowe zmiany skórne odpowiadające PV, które ustępują samoistnie w ciągu 2–6 kolejnych tyg. [16, 21, 22]. Objawy występujące u noworodków matek z PV są efektem przechodzenia przez łożysko reaktywnych IgG [15, 21, 22].

Erythema multiforme (von Hebra, 1866, [4]; rumień wielopostaciowy wysiękowy) – charakteryzuje się ostrymi zmianami zapalnymi w obrębie skóry i błon śluzowych. W zależności od stopnia nasilenia zmian wyróżnia się postać łagodną (*minor*) oraz ciężką (*major*), obejmującą zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka. Etiologia *erythema multiforme* jest niejasna, niewątpliwie wieloczynnikowa, gdyż zmiany patologiczne mogą być wywołane: infekcjami (*Herpes simplex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolica*, *paciorowce*), lekami (penicylina, tetracykliny, kwas acetylosalicylowy), szczepionkami (BCG, *hepatitis B*), a także środkami chemicznymi (terpeny, perfumy, nitrobenzen) [1, 23].

Stwierdzono również, że zmiany typu *erythema multiforme* może prowokować ciąża [11]. Nelson i wsp. opisali przypadek pojawienia się *erythema multiforme minor* w trakcie ciąży, będącej skutkiem zapłodnienia *in vitro*. Zmiany u kobiety ciężarnej pojawiły się w 12. tyg. ciąży i nie miały wpływu na jej przebieg [24].

Wiadomo też, że jeżeli do zapłodnienia dochodzi w trakcie istnienia zmian odpowiadających *erythema multiforme*, to niewątpliwie ciąża nasila aktualnie obecne dolegliwości [15].

Farmakoterapia stosowana u kobiet ciężarnych z chorobami dermatologicznymi

Specyficzny stan funkcjonalny organizmu kobiety, jakim jest ciąża, wymaga dużej ostrożności w stosowaniu leków. Rozwijający się płód nie jest zabezpieczony przed ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych, spowodowanych lekami zażywanyymi przez matkę. W trakcie organogenezy (1. trymestr ciąży) leki mogą niszczyć tworzące się zawiązki komórkowe narządów, prowadząc do powstania wad rozwojowych. Natomiast w 2. i 3. trymestrze ciąży stosowane terapeutyki mogą działać toksycznie głównie przez wywoływanie zaburzeń biochemicznych w organizmie płodu. Amerykański Departament Kontroli Żywności i Leków (FDA) opracował system klasyfikacji leków ze względu na stopień zagrożenia dla płodu [25]. Leki zaliczone do kategorii A (np. pirydoksyna, kwas folio-

wy) i B (np. loratadyna, cetyryzyna, klemastyna, cyproheptadyna) stosuje się z wyboru u pacjentek ciężarnych [26]. Kategoria C (np. prednizon, prednizolon, hydroksyzyna, terfenadyna, feksofenadyna, cyclosporyna) obejmuje preparaty, które nie są bezpośrednio teratogenami, ale mogą stanowić ryzyko, do tej grupy należy większość terapeutyków [25, 26]. Substancje, będące oczywistym niebezpieczeństwem dla prawidłowego rozwoju płodu, przy czym ich zastosowanie jest dopuszczalne w stanie zagrożenia życia matki, zaliczono do kategorii D (azatiopryna, cyklofosfamid). Natomiast grupa X, do której należy m.in. metotreksat, obejmuje preparaty o działaniu teratogennym, przeciwwskazane nie tylko u kobiet ciężarnych, ale również u kobiet, które mogą zająć w ciążę [25].

Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii typowych dermatoz okresu ciąży oraz chorób autoimmunologicznych występujących u kobiet ciężarnych są kortykosteroidy podawane systemowo [21]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że kortykosteroidy podawane w dużych dawkach mają działanie teratogenne. Liczne obserwacje u ludzi nie wykazały jednak zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych lub niewydolności nadnerczy płodu [26]. Tego typu powikłania mogą pojawić się wówczas, gdy podawane są wysokie dawki steroidów, zwłaszcza w początkowym okresie ciąży [21]. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa uszkodzenia płodu zaleca się rozpoczęcie terapii po 12. tyg. ciąży, w dawce odpowiedniej do istniejącego obrazu klinicznego [21]. Wszystkie leki steroidowe dzięki własnościom lipofilnym przechodzą przez barierę łożyska do krążenia płodu. Wykazano, że przenikalność tej bariery dla deksametazonu i betametazonu jest znacznie większa niż dla prednizonu, prednizolonu czy metyloprednizolonu [5]. W związku z tym przede wszystkim prednizon i prednizolon są podstawowymi steroidami, zalecanymi ciężarnym pacjentkom. Natomiast deksametazon i betametazon znajdują zastosowanie w terapii płodu (np. przyspieszają funkcjonalne dojrzewanie płuc płodu), a nie matki [5].

Następstwa zaburzeń autoimmunologicznych obecnych w SLE czy *pemphigus vulgaris* stwarzają większe zagrożenie dla matki i przebiegu ciąży, niż ewentualne skutki uboczne stosowanych leków steroidowych [22]. Dlatego, np. rozpoznanie *pemphigus vulgaris* u kobiety ciężarnej wymaga podania wysokiej dawki steroidów przez krótki okres, w celu zatrzymania postępu choroby [20]. W terapii chorób autoimmunologicznych stosuje się też, m.in. azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat, ale z powodu ich znacznego działania immunosupresyjnego i ewentualnie teratogennego nie znajdują szerokiego zastosowania u kobiet ciężarnych, chociaż np. w przypadku azatiopryny nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka uszkodzenia płodu [5, 21]. Podobnie plazmafereza zalecana jest tylko u pacjentek opornych na leczenie wysokimi dawkami steroidów [27].

Lekiem z wyboru w terapii *Herpes gestationis* (HG) są kortykosteroidy podawane systemowo. Zazwyczaj wystarczająca jest dawka 0,5 mg/kg/dobę prednizonu. Czasami, z powodu nasilonych zmian można podać nawet do 180 mg/dobę [15]. W okresie okołoporodowym dochodzi niejednokrotnie do zaostrzenia objawów i dlatego w tym czasie zwiększa się dawki leków steroidowych [27, 28]. W przypadkach słabo nasilonych zmian wystarczy zastosować steroidy miejscowo i dodatkowo

podawać leki przeciwhistaminowe [29]. W grupie leków przeciwhistaminowych ryzyko działania teratogennego i negatywnego wpływu na rozwój płodu jest niewielkie dla cetyryzyny i loratadyny [30]. Bezpieczeństwo stosowania hydroksyzyny oceniane jest znacznie gorzej [30]. Leki alternatywne (sulfony, pirydoksyna, cyclosporyna, metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, preparaty złota) nie znalazły dużego zastosowania w leczeniu HG. Obecnie zaprzestano podawania sulfonów z powodu ich małej efektywności oraz powikłań w postaci choroby hemolitycznej noworodków [31]. Podobnie mało skuteczna jest pirydoksyna [28]. Jedynie zastosowanie znajduje cyclosporyna, ale dopiero w okresie poporodowym, u kobiet niekarmiących. W ciężkich przypadkach można zastosować plazmaferezę [32].

Podobnie jak w HG, lekami podstawowymi w leczeniu *Impetigo herpetiformis* (IH) są steroidy podawane zazwyczaj w dawce 15–30 mg/dobę [15]. Ponadto dobre efekty otrzymuje się podając parenteralnie preparaty z wapniem i witaminą D3, a po porodzie stosując doustnie retinoidy lub PUVA-terapię [31–33].

Podsumowanie

W trakcie ciąży przebieg niektórych chorób dermatologicznych ulega zmianie. Dochodzi do zmniejszenia stopnia nasilenia dolegliwości lub do ich znacznego zaostrzenia. Niezwykle istotna jest ocena ryzyka pogorszenia stanu klinicznego pacjentki w trakcie ciąży, jak również ocena ewentualnego zagrożenia dla prawidłowego rozwoju płodu. Trudnym zadaniem jest dobór odpowiednich leków stosowanych u kobiet ciężarnych, gdyż większość z nich przechodzi przez barierę łożyska i wywiera wpływ na procesy organogenezy i dojrzewania płodu.

Piśmiennictwo

1. Jabłońska S, Chorzelski T: Choroby tkanki łącznej. W: Choroby skóry dla studentów medycyny i lekarzy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994, 239–82.
2. Rodnan GP, Schumacher HR: Systemic lupus erythematosus. In: Primer on the Rheumatic Diseases, 8th ed., Atlanta, GA, Arthritis Foundation, 1983, 49–59.
3. Branch DW, Ward K: Autoimmunity and pregnancy loss. Semin Reprod Endocrinol, 1989, 7: 168–77.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: Diseases of connective tissue. In: Dermatology. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1991, 533–86.
5. Varner MW: Autoimmune disorders and pregnancy. Semin Perinatol, 1991, 15: 238–50.
6. Hayslett JP, Lynn RI: Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. Kidney Int, 1980, 18: 207–20.
7. Hayslett JP, Reece EA: Systemic lupus in pregnancy. Clin Perinatol, 1985, 12: 539–50.
8. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, et al.: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. J Rheumatol, 1989, 13: 732–9.
9. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, et al.: Lupus pregnancy: Case control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. Am J Med, 1984, 77: 893–8.

10. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, et al.: Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol*, 1995, 86: 396-9.
11. Eudy SF, Baker GF: Dermatopathology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol*, 1990, 33: 728-37.
12. Watson RM, Lane AT, Barnett NK, et al.: Neonatal lupus erythematosus: a clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine*, 1984, 63: 362-72.
13. Silman AJ: Pregnancy and scleroderma. *Am J Reprod Immunol*, 1992, 28: 238-40.
14. Giordano W, Valentini G, Lupoli S, et al.: Pregnancy and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1985, 28: 237-8.
15. Kroumpouzos G, Cohen LM: Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45: 1-19.
16. Ruach M, Ohel G, Rahav D, et al.: Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obstet Gynecol Survey*, 1995, 50: 755-60.
17. Kaufman AJ, Ahmed AR, Kaplan RF: Pemphigus, myasthenia gravis, and pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 1988, 19: 414-8.
18. Kaplan RP, Callen JP: Pemphigus-associated diseases and induced pemphigus. *Clin Dermatol*, 1983, 1: 42-71.
19. Weinberg ED: Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis*, 1984, 6: 814-31.
20. Muhammad JK, Lewis MAO, Crean StJ: Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy. *J Oral Pathol Med*, 2002, 31: 121-4.
21. Virgili A, Corazza M, Vesce F, et al.: Pemphigus in pregnancy. *Acta Derm Venereol*, 1995, 75: 172-3.
22. Goldberg NS, DeFeo Ch, Kirshenbaum N: Pemphigus vulgaris and pregnancy: Risk factors and recommendations. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 28: 877-9.
23. Laceywicz-Toruń B: Rumienie. W: *Dermatologia pediatryczna*, tom I. Red. Miklaszewska M, Wąsik F. Volumed, Wrocław, 1999, 408-12.
24. Nelson M, Confino E, Friberg J, et al.: Erythema multiforme in a pregnancy resulting from in vitro fertilization. A case report. *J Reprod Med*, 1988, 33: 230-1.
25. Nakonieczna-Rudnicka M, Bachanek T: Wybrane problemy stomatologiczne występujące u kobiet w okresie ciąży. *Magazyn Stomat*, 2001, 5: 30-2.
26. Kraus-Filarska M, Nittner-Marszalska M: Astma a ciąża. W: *Choroby alergiczne i astma*. Red. Małolepszy J. Volumed, Wrocław, 1996, 404-6.
27. Kanwar AJ, Kaur S: Pemphigus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163: 1097.
28. Jenkins RE, Shornick JK, Black MM: Pemphigoid gestationis. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 1993, 2: 163-73.
29. Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999, 24: 255-9.
30. Einarson A, Bailey B, Jung G, et al.: Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 78: 183-6.
31. Gimenez Garcia R, Gimenez Garcia MC, Lorente de la Fuente A: Impetigo herpetiformis: response to steroids and etretinate. *Int J Dermatol*, 1989, 28: 551-2.
32. Hern S, Harman K, Bhogal BS, et al.: A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol*, 1998, 23: 185-8.
33. Breier-Maly J, Ortel B, Breier F, et al.: Generalized pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis). *Dermatology*, 1999, 198: 61-4.